



ASSOCIAZIONE  
OTORINOLARINGOLOGI  
OSPEDALIERI  
ITALIANI  
Presidente: DOMENICO CUDA

# **LA DIAGNOSI BEDSIDE DELLA VERTIGINE ACUTA**

## **Bedside examination of acute vertigo**

a cura di/edited by  
**Giacinto Asprella Libonati**

**QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO**

© Quaderni Monografici di Aggiornamento A.O.O.I.

# **LA DIAGNOSI BEDSIDE DELLA VERTIGINE ACUTA**

## **Bedside examination of acute vertigo**

a cura di/by

**Giacinto Asprella Libonati**

Responsabile U.O. di Otorinolaringoiatria, Ospedale "Giovanni Paolo II", Policoro MT  
*Director of Otorhinolaryngology, "Giovanni Paolo II" Hospital, Policoro MT*



La riproduzione di questo volume o di parte di esso e la sua diffusione in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per mezzo di fotocopie, microfilm, registrazioni od altro, sono proibite senza il permesso scritto della A.O.O.I. (Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani).

*Realizzazione editoriale e stampa:*

**TorGraf**

S.P. 362 km. 15.300

73013 Galatina (Le)

Telefono 0836.561417

Fax 0836.569901

e-mail: stampa@torgraf.it

## **PROTOCOLLI DIAGNOSTICI PER LA VERTIGINE ACUTA: HINTS, STANDING**

*P. Vannucchi, R. Pecci*

La vertigine acuta è uno dei motivi più frequenti di presentazione al pronto soccorso generale<sup>1</sup> e può costituire un serio problema diagnostico in quanto può nascondere patologie di notevole importanza<sup>2,3</sup>. Inoltre bisogna ricordare che la Tomografia Computerizzata (TC) ha una bassa sensibilità (circa 16%), soprattutto in fase acuta<sup>4</sup>, per gli infarti della fossa cranica posteriore<sup>5</sup>. Inoltre la Risonanza Magnetica (RM) dell'encefalo è spesso difficilmente disponibile. Per di più, alcuni studi suggeriscono che anche la RM può avere dei falsi negativi nelle fasi acute di uno stroke vertebro-basilare<sup>6,7,8</sup>. Pertanto una valutazione bedside diviene essenziale per identificare i pazienti con vestibolopatia acuta centrale.

Il test più affidabile sembra essere l'Head Impulse Test (HIT)<sup>9</sup>. Questo si esegue a paziente seduto davanti all'esaminatore, con la testa inclinata verso il basso di circa 30° in modo da mettere i canali semicircolari laterali sul piano orizzontale e ponendo il naso dell'esaminatore allo stesso livello di quello del paziente. Chiedendo a quest'ultimo di mantenere lo sguardo sul naso dell'esaminatore, si effettuano movimenti rapidi verso destra e verso sinistra della testa del paziente. In caso di danno periferico, nelle rotazioni verso il lato patologico il paziente perderà per un attimo il bersaglio (naso) e tenderà al termine della rotazione a riportare lo sguardo su di esso mediante un movimento saccadico di recupero diretto verso il lato sano. Nel caso in cui invece il recettore periferico sia ancora funzionante gli occhi del paziente rimangono fermi sul bersaglio, controrotando rispetto al movimento della testa. Alcuni autori<sup>10,11</sup> hanno suggerito che la positività di questo test fosse indicativa di un sicuro interessamento periferico, escludendo un coinvolgimento centrale, ma recentemente tale affermazione è stata messa in dubbio<sup>6,10</sup>.

In effetti sono necessarie alcune precisazioni riguardo all'HIT. Intanto, è possibile trovare un HIT positivo anche in una vestibolopatia centrale, come per esempio nell'infarto laterale del bulbo (sindrome di Wallenberg), a causa del coinvolgimento del nucleo vestibolare mediale<sup>12</sup>. Tuttavia in questi casi sono in genere presenti altri sintomi e/o segni che indirizzano verso la corretta diagnosi.

Inoltre, nell'infarto dell'arteria cerebellare antero-inferiore (AICA), nelle fasi iniziali si può avere l'interessamento solo del labirinto, con un HIT positivo da vestibolopatia inizialmente solo periferica. In questi casi è

l'osservazione del paziente per almeno 24-48 ore dall'esordio della sintomatologia vertiginosa che ci consente di svelare un'eventuale evoluzione del quadro verso una vestibolopatia centrale. Questo vale per i pazienti con età maggiore di 65 anni, con fattori di rischio vascolare, soprattutto se hanno già avuto uno stroke, anche se la RM è negativa, e a maggior ragione se è presente anche una sordità, che orienterebbe verso un'etiologia vascolare della sindrome vestibolare acuta (SVA)<sup>13,21</sup>.

Infine, è riportato che anche un infarto del flocculo può risultare in un HIT positivo, poiché viene meno la modulazione cerebellare del riflesso vestibolo-oculomotore (VOR). Quest'ultimo infatti sarebbe facilitato dal flocculo alle alte frequenze, pertanto in presenza di un infarto del flocculo il VOR risulterebbe deficitario all'HIT. Quello riportato in letteratura è comunque solo un case report, di una paziente che presentava comunque altri reperti non compatibili con una vestibolopatia periferica, e in cui erano presenti anche più fattori di rischio vascolare.

L'altro reperto fondamentale nello studio bedside è l'osservazione nistagmica<sup>10</sup>. Infatti sappiamo che in caso di coinvolgimento periferico il nistagmo deve essere monodirezionale, con fase rapida diretta verso l'orecchio sano e con incremento della sua intensità nello sguardo verso la fase rapida<sup>14,15</sup>. La presenza di un nistagmo verticale, torsionale o multidirezionale deve indirizzare l'esaminatore verso una topodiagnosi centrale<sup>6</sup>. I nistagmi verticali puri rimandano ad una disfunzione del tronco-encefalo (mesencefalo per l'up-beating e bulbo per il down-beating), o del cervelletto (flocculo per il down-beating). I nistagmi torsionali puri si possono riscontrare sia nella siringomielia che nella siringobulbia, ma anche nelle lesioni mesencefaliche. I nistagmi orizzontali devono essere considerati centrali se sono multidirezionali, cioè se cambiano direzione, o spontaneamente, cioè indipendentemente dalla posizione degli occhi e della testa (come il nistagmo periodico alternante) o a seguito di modificazioni della posizione degli occhi (come il gaze-evoked nystagmus) o della testa (come il nistagmo apogeotropo bidirezionale sui fianchi o apogeotropo tridirezionale sui fianchi e in posizione di Rose). Il gaze-evoked nystagmus è certamente il più semplice da cercare e il più immediato da rilevare, basta chiedere al paziente di deviare lo sguardo verso destra e verso sinistra: in presenza di un nistagmo spontaneo in posizione primaria di sguardo, si potrà osservare una inversione della sua direzione quando il paziente devia lo sguardo verso il lato opposto (per esempio un nistagmo destro che diventa sinistro in sguardo sinistro o viceversa); in assenza di un nistagmo spontaneo in posizione primaria di sguardo, si potrà osservare la comparsa di un nistagmo destro in sguardo destro e sinistro in sguardo sinistro. Il gaze-evoked nystagmus rimanda ad una disfunzione dell'integratore neurale di sguardo, nelle sue componenti bulbare e/o cerebellare.

Un terzo segno indicativo di centralità è la skew deviation. Questa è il disallineamento verticale degli occhi che nasce da un imbalance del tono vestibolare sul sistema oculomotore<sup>16</sup>, con particolare interessamento delle vie otolitiche gravicettive e conseguente alterazione della statica oculare sul piano frontale. La skew deviation è spesso parte di una ocular tilt reaction (OTR), la triade clinica caratterizzata da disallineamento verticale degli occhi, tilt della testa e ciclorsione oculare. La presenza di una skew deviation può essere evidenziata con il cover test: si copre un occhio del paziente e si osserva cosa succede nell'occhio che rimane scoperto, che si abbassa o si solleva se è presente una skew deviation, mentre rimane fermo se non è presente una skew deviation; poi si copre quest'occhio e analogamente si osserva cosa succede nell'altro.

Anche nel caso della skew deviation sono necessarie alcune precisazioni. Infatti, sebbene sia talvolta riportata in pazienti con patologia periferica<sup>17</sup>, la skew è tipicamente presente quando c'è un coinvolgimento centrale<sup>16</sup>. In effetti quello che cambia è l'entità del disallineamento verticale degli occhi, che è minore nelle vestibolopatie periferiche e maggiore in quelle centrali. Quello che consente di porre una diagnosi differenziale è proprio il risultato del cover test, che di solito risulta negativo (cioè senza movimenti di correzione degli occhi) in una SVA periferica, mentre risulta certamente positivo nelle forme centrali.

Ma cosa intendiamo per "vertigini acute"? Certamente la SVA, della durata di molte ore con tipico coinvolgimento vagale; questa è più frequentemente di origine periferica, da interessamento del recettore labirintico e/o dalle fibre nervose dell'ottavo nervo cranico; tuttavia può trattarsi anche di una "pseudo-neurite vestibolare", cioè di un quadro simile a quello di una neurite vestibolare, ma dovuto ad un infarto cerebellare, più frequentemente per un coinvolgimento della branca mediale dell'arteria cerebellare postero inferiore (m-PICA) o più raramente dell'AICA. Altra vertigine acuta può essere quella da emicrania vestibolare, che può essere considerata una variante vestibolare dell'emicrania in cui la vertigine è l'equivalente della cefalea emicranica, o quella da malattia di Ménière, che però sarà accompagnata anche dai sintomi otologici. Altra causa di vertigine che può facilmente arrivare al pronto soccorso è la Vertigine Parossistica Posizionale Benigna (VPPB), che tipicamente è posizionale e di breve durata ma spesso violenta e con importante corredo vagale. Non bisogna poi dimenticare le "vertigini psicogene", condizioni fobiche che fanno vivere al paziente sensazioni molto spiacevoli pur in assenza di reperti otoneurologici clinicamente oggettivabili.

Il paziente con questi sintomi arriva normalmente al pronto soccorso generale; il medico del pronto soccorso generale ha davanti a sé due possibili alternative:

1. rivolgersi a specialisti che abbiano una maggiore dimestichezza con il sintomo vertigine, oppure
2. acquisire delle competenze per la gestione del paziente vertiginoso acuto. Nel primo caso l'algoritmo che viene proposto dagli autori americani è quello dell'HINTS<sup>18</sup> (Head Impulse, Nystagmus, Test of Skew), di cui dovrebbe avvalersi lo specialista otoneurologo; nel secondo caso il protocollo da noi proposto è lo STANDING<sup>19</sup> (SpontANeous Nystagmus, Direction, head Impulse test, standiNG) che prevede un periodo di apprendimento da parte del medico del pronto soccorso.

Scopo di questo capitolo è descrivere questi due tipi di protocolli.

## Il protocollo HINTS

L'HINTS è un esame otoneurologico a tre step, che mette insieme tre test bedside, e cioè l'HIT, la ricerca del gaze-evoked nystagmus e il cover test per lo studio della skew deviation. Infatti, nel corso degli anni sono stati valutati molti test clinici per cercare di distinguere una SVA periferica da una SVA centrale, ma nessuno ha mostrato una sensibilità e una specificità adeguate, tali da consentire di usare ciascun test da solo nella valutazione del paziente vertiginoso acuto<sup>20</sup>. L'idea degli autori americani è stata quella di raggruppare i tre test maggiormente in grado di svelare una vestibolopatia centrale, da cui l'acronimo HINTS, per aumentare la sensibilità e la specificità di ciascuno di essi considerato singolarmente. Nel lavoro del 2009 di Kattah et al<sup>18</sup> i pazienti presentavano una SVA (vertigine a rapida insorgenza, nausea, vomito, instabilità alla marcia, con o senza nistagmo). Inoltre i pazienti reclutati erano pazienti con almeno un fattore di rischio per stroke (fumo, ipertensione, diabete, iperlipidemia, fibrillazione atriale, eclampsia, ipercoagulabilità, recente trauma cranico o precedente stroke o infarto del miocardio).

Tutti i pazienti venivano sottoposti allo studio bedside dell'HIT, all'osservazione nistagmica e alla valutazione della presenza o meno di skew deviation tramite cover test; venivano poi sottoposti ad RM e nei casi con sospetta patologia periferica alle prove termiche.

Gli autori definiscono l'HINTS "benign", cioè "favorevole" (facendo ipotizzare una lesione periferica) se l'HIT è positivo, non c'è un gaze-evoked nystagmus (cioè il nistagmo è a direzione fissa) e non c'è una skew deviation; l'HINTS è invece "dangerous", cioè "pericoloso" (deponendo per una forma centrale) se l'HIT è negativo, c'è un gaze-evoked nystagmus (cioè il nistagmo è a direzione variabile) e c'è una skew deviation.

L'applicazione di questo protocollo porta gli autori a stabilire che l'HINTS è fortemente discriminante di fronte ad una SVA. Infatti, secondo gli autori un HINTS "favorevole" consente di escludere uno stroke con maggiore sicurezza rispetto ad una RM in diffusione negativa nelle prime 24-48 ore dall'inizio della sintomatologia, con una specificità del 96%. Per contro, un HINTS "pericoloso" consente di identificare una vestibolopatia centrale con una sensibilità del 100%.

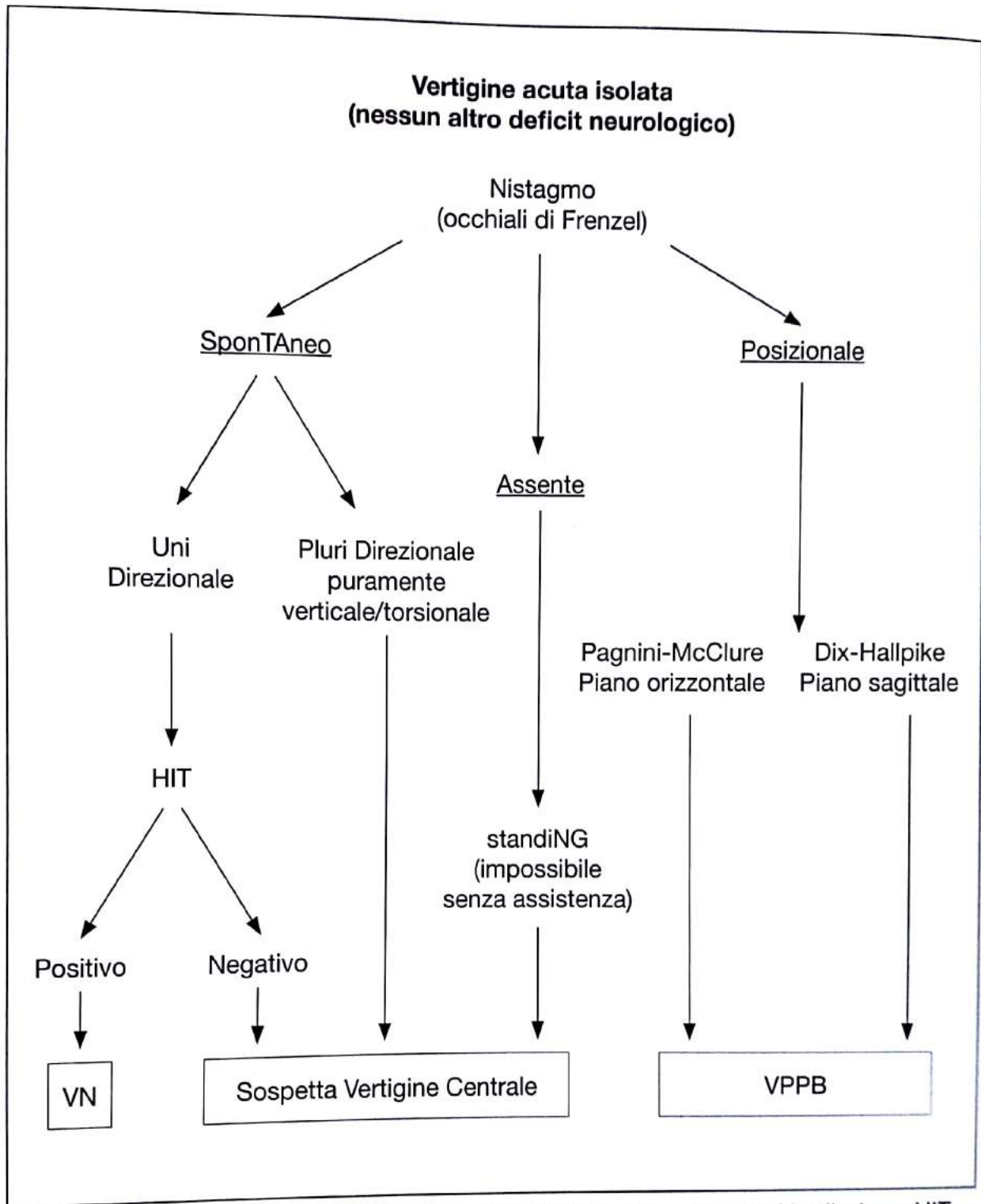
Gli autori sottolineano che i tre test possono essere eseguiti in poco più di 1 minuto al letto del paziente permettendo una riduzione dei tempi e dei costi.

Recentemente gli stessi autori hanno introdotto un quarto step, e cioè la ricerca dell'ipoacusia, da cui il termine HINTS "plus"<sup>21</sup>. Per molto tempo si era pensato che la presenza di una ipoacusia fosse un segno sicuro di coinvolgimento solo periferico, ma gli autori sottolineano che in alcuni casi il calo uditivo può essere un segno di coinvolgimento dell'AICA con danno a carico del recettore cocleare. Pertanto la presenza di una ipoacusia non deve fare escludere un interessamento centrale, ma piuttosto deve far sospettare una eziologia vascolare della SVA e quindi nei pazienti con fattori di rischio è necessaria una osservazione per 24-48 ore dall'esordio della sintomatologia vertiginosa, in quanto il quadro potrebbe evolvere verso un coinvolgimento del tronco-encefalo e/o cerebellare (l'AICA infatti irrorà, oltre al labirinto, anche il ponte laterale, il peduncolo cerebellare medio e il cervelletto antero-inferiore compreso il flocculo).

## Il protocollo STANDING

Lo STANDING<sup>19</sup> nasce dalla collaborazione con i medici del pronto soccorso, che hanno seguito un corso di formazione condotto da un medico esperto nella valutazione dei pazienti con vertigine, e che consiste in 5 ore di sessioni didattiche e di pratica, comprensive di 15 valutazioni guidate. Si tratta di un algoritmo diagnostico strutturato, basato sui segni bedside descritti in precedenza e su alcune manovre eseguite al letto del paziente, che abbiamo assemblato in maniera logica in quattro step sequenziali (flow chart 1).

Innanzitutto, viene valutata la presenza del nistagmo in posizione supina (il paziente con vertigine acuta in pronto soccorso di solito arriva in barella) dopo almeno 5 minuti di riposo tramite l'uso degli occhiali di Frenzel. Qualora non vi sia alcun nistagmo spontaneo a paziente in posizione supina e in posizione primaria di sguardo, viene valutata la presenza di un nistagmo posizionale prima attraverso la manovra di Pagnini-McClure, e poi attraverso i posizionamenti di Dix-Hallpike<sup>22</sup>. La presenza



**Flow chart 1:** Diagramma dell'algoritmo STANDING. NV = Neurite Vestibolare; HIT = Head Impulse Test; VPPB = Vertigine Parossistica Posizionale Benigna.

di un nistagmo posizionale di tipo parossistico viene considerata tipica della VPPB. Al contrario, quando il nistagmo spontaneo è presente già in posizione supina ed è persistente, si procede alla valutazione della sua direzione: i nistagmi multidirezionali, come il nistagmo bidirezionale evocato dallo sguardo (destra in sguardo destro e sinistro in sguardo



sinistro), e il nistagmo puramente verticale (con scosse verso l'alto o verso il basso) o torsionale vengono considerati segni di vertigine centrale. Quando il nistagmo è unidirezionale (ovvero un nistagmo che batte verso uno stesso lato indipendentemente dalla direzione dello sguardo e dalla posizione della testa), si procede con l'esecuzione dell'HIT<sup>23</sup>. In caso di presenza di una "saccade" correttiva verso il lato sano, dopo rapida rotazione della testa verso il lato patologico, il test HIT viene considerato positivo e indica una SVA periferica, mentre un test HIT negativo indica un buon funzionamento del recettore periferico e quindi fa sospettare la presenza di una vertigine di origine centrale<sup>24</sup>. I pazienti che non mostrano né nistagmo spontaneo né nistagmo posizionale vengono invitati a mettersi in piedi e valutati in base alla loro capacità di mantenere la stazione eretta e alla loro andatura. Qualora non siano in grado di mantenere la stazione eretta senza supporto, viene sospettata la presenza di una patologia centrale.

Lo STANDING, condotto al letto del paziente, eseguito dai medici del pronto soccorso, ha mostrato un'alta affidabilità e un'elevata accuratezza nell'evidenziare la presenza di una vestibolopatia centrale in una popolazione di pazienti non selezionati, che si erano presentati lamentando una vertigine acuta.

L'affidabilità dello STANDING è stata verificata valutando la riproducibilità dell'algoritmo tra due medici del pronto soccorso su un sottogruppo di 30 pazienti, mediante il test di Cohen: la costante K del primo step (nistagmo spontaneo versus nistagmo posizionale), del secondo step (nistagmo unidirezionale versus nistagmo pluridirezionale o puramente verticale/torsionale), del terzo step (HIT) e del quarto step (stazione eretta) considerati singolarmente è risultata pari rispettivamente a 0.86, 0.93, 0.73 e 0.78; la costante K dello STANDING considerato nel suo insieme (SVA centrale versus SVA non-centrale) è risultata pari a 0.76. Anche la concordanza tra la valutazione eseguita tramite lo STANDING dai medici del pronto soccorso e quella effettuata dall'audiologo (considerato lo standard di riferimento) è risultata piuttosto elevata, con una K di Cohen pari a 0.86 (e una percentuale di concordanza pari al 95.9%).

L'accuratezza diagnostica dello STANDING nell'identificare una vestibolopatia centrale è stata valutata calcolando la sensibilità, la specificità, e i valori predittivi positivi e negativi, con intervalli di confidenza (IC) al 95%, riportando i seguenti risultati: sensibilità pari al 100%, specificità pari al 94.3%, valore predittivo positivo pari al 68.8% e valore predittivo negativo pari al 100% (tabella 1).

Infine, per valutare l'impatto clinico dello STANDING, abbiamo confrontato le percentuali di esami per immagini e di ricovero tra i pazienti esaminati con il nuovo algoritmo e quelli valutati in maniera tradizionale,

	Vertigine centrale Diagnosi finale	Vertigine non centrale Diagnosi finale	Totale
Vertigine centrale STANDING	11	5	16
Vertigine non centrale STANDING	0	82	82
Totale	11	87	98
Sensibilità: 100% (95% IC: 72.3%-100%) Specificità: 94.3% (95% IC: 90.7%-94.3%) Valore predittivo positivo: 68.8% (95% IC: 49.7%-68.8%) Valore predittivo negativo: 100% (95% IC: 96.3%-100%)			

**Tab. 1:** Caratteristiche del test STANDING.

mediante il test-t di Student e il test esatto di Fischer. L'applicazione del test STANDING ha consentito di ridurre in maniera statisticamente significativa il ricorso alle tecniche di neuroimaging e le percentuali di ricovero rispetto ai controlli (cioè rispetto ai pazienti valutati in maniera tradizionale dagli altri medici del pronto soccorso che non avevano partecipato al corso di formazione): la percentuale di esami per immagini è passata dal 71.1% al 31.6% ( $p < 0.001$ ); la percentuale di ricovero è passata dal 50.5% al 27.6% ( $p < 0.001$ ).

## Considerazioni

Tra il nostro studio e quello di Kattah et al<sup>18</sup> esistono almeno tre importanti differenze. Primo, noi abbiamo incluso nel nostro studio tutti i pazienti con vertigine acuta senza segni neurologici manifesti, quindi una popolazione non selezionata che includeva non solamente pazienti con sindrome vestibolare acuta, ma anche pazienti con altre vestibulopatie. Noi crediamo che, nella pratica clinica, il metodo più efficace per poter escludere dalla diagnosi una patologia potenzialmente pericolosa per la vita, come per esempio un evento cerebro-vascolare posteriore (cioè uno stroke del tronco-encefalo e/o cerebellare), sia quello di includere nella valutazione anche le patologie non-centrali più frequenti e facilmente riconoscibili. Di conseguenza, l'algoritmo STANDING fornisce gli strumenti fondamentali per riconoscere anche le patologie vestibolari periferiche più comuni, come la VPPB e la neurite vestibolare e può fornire un

supporto ai medici del pronto soccorso nell'identificare la popolazione di pazienti con patologia centrale.

Secondo, noi proponiamo un algoritmo diagnostico che include una valutazione del nistagmo, eseguita da medici del pronto soccorso, mentre nella valutazione con l'HINTS l'esame bedside è eseguito da otorinolaringoiatristi esperti. Nei pazienti che si presentano al pronto soccorso lamentando una vertigine, la valutazione del nistagmo è un aspetto diagnostico chiave, poiché la presenza di specifiche tipologie di nistagmo potrebbe costituire l'unico indicatore della presenza di una patologia potenzialmente grave, anche in presenza di risposta negativa alla TC e alla RM<sup>25</sup>. Uno studio precedente mostra che i medici del dipartimento di emergenza (DE) sono soliti riportare nelle cartelle cliniche la presenza o l'assenza di nistagmo per la maggior parte dei pazienti che si presentano con vertigine acuta, ma che non utilizzano la presenza di questo segno clinico ai fini diagnostici<sup>26</sup>.

Terzo, noi riteniamo che anche il paziente che non presenta alcun nistagmo, né spontaneo né posizionale, debba essere attentamente studiato. In questi casi, infatti, potremmo trovarci di fronte ad una vertigine psicogena, ma potrebbe trattarsi anche di una vestibolopatia comunque centrale. In questi pazienti è doveroso valutare anche la capacità di mantenere la stazione eretta: i pazienti con un coinvolgimento centrale, anche in assenza di nistagmi, possono presentare una incapacità a stare in piedi senza supporto, o addirittura una incapacità a stare anche solo seduti (truncal ataxia).

Nel nostro studio, il test STANDING si è dimostrato, nelle mani dei medici del pronto soccorso, uno strumento dotato di un'alta affidabilità e di un'elevata accuratezza.

In un'epoca in cui la ricerca dell'efficienza associata al controllo dei costi è sempre più richiesta, il test STANDING potrebbe rappresentare un metodo rapido ed economico, in grado di ridurre le spese sanitarie. Infatti, il test STANDING è associato a una significativa riduzione del ricorso alle tecniche di neuroimaging e delle percentuali di ricovero. Per quanto ne sappiamo, questo studio è il primo in grado di dimostrare il potenziale impatto clinico dell'impiego di un algoritmo diagnostico strutturato eseguito al letto del paziente dai medici del pronto soccorso, nei soggetti con vertigine acuta.

Tuttavia i nostri dati dovrebbero essere interpretati nel contesto di diverse limitazioni. Innanzitutto, lo studio è limitato a un solo centro di riferimento per l'assistenza medica specialistica con consulenze audiologiche giornaliere e quindi non è certo che il test STANDING porterebbe a risultati analoghi in altri contesti. In secondo luogo, il nostro studio manca di uno standard di riferimento (per esempio, di un referto RM in tutti i pazienti),

per cui le caratteristiche rilevate di sensibilità, specificità e accuratezza del test potrebbero essere state sovrastimate. In terzo luogo, lo studio non è randomizzato, quindi le differenti percentuali di TC effettuate e di ricoveri potrebbero non essere accurate. Infine, tra le cause di vertigine centrale, noi abbiamo identificato una percentuale di pazienti pari al 40% a cui è stato diagnosticato un attacco ischemico transitorio (TIA) vertebro-basilare. Sebbene i criteri del National Institute of Neurological Disorders and Stroke affermino che una vertigine isolata non dovrebbe essere considerata un TIA, uno studio recente riporta che nei pazienti con ictus vertebro-basilare certo, una vertigine isolata costituisce il sintomo più comune che precede l'ictus.<sup>27</sup> Inoltre, dal momento che si ritiene che i pazienti con TIA vertebro-basilare abbiano lo stesso rischio di andare incontro a successivo ictus di quelli con TIA carotideo<sup>23</sup>, la disponibilità di un pratico algoritmo clinico predittivo per l'identificazione dei sottogruppi di pazienti ad alto rischio di ictus vertebro-basilare potrebbe risultare di utile supporto.

## Conclusioni

Nonostante i nostri risultati debbano essere interpretati con attenzione, nella nostra coorte di pazienti non selezionati il test STANDING mostra di possedere elevate sensibilità e specificità nell'individuare la presenza di una vestibolopatia centrale, e un'alta affidabilità nel contesto del pronto soccorso. Inoltre, il test STANDING si associa ad una riduzione significativa sia dell'impiego degli esami di neuroimaging sia delle percentuali di ricovero ospedaliero e potrebbe, quindi, rivelarsi uno strumento promettente per la valutazione della vertigine acuta.

Questi dati, per la maggior parte esplorativi, dovrebbero trovare conferma nei risultati di uno studio clinico opportunamente progettato. A questo proposito, è in corso uno studio prospettico di validazione dello STANDING tramite un follow-up a lungo termine.

## **DIAGNOSTIC PROTOCOLS FOR ACUTE VERTIGO: HINTS, STANDING**

*P. Vannucchi, R. Pecci*

Acute vertigo is one of the most common reasons for presentation to the emergency room<sup>1</sup> and can be a serious diagnostic problem because it can hide diseases of considerable significance<sup>2,3</sup>. Furthermore, one should bear in mind that Computed Tomography (CT) has low sensitivity (approximately 16%), especially during the early phase<sup>4</sup>, for the infarctions of the posterior cranial fossa<sup>5</sup>, and brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) is often hardly available. Moreover, some studies suggest that also with MRI there can be false negative cases in the acute phases of a vertebro-basilar stroke<sup>6,7,8</sup>. Therefore, a bedside evaluation becomes essential to identify patients with acute central vestibulopathy.

The most reliable test seems to be the Head Impulse Test (HIT)<sup>9</sup>. This is performed with the patient sitting in front of the examiner, with the head tilted forward by about 30° in order to put the lateral semicircular canals on the horizontal plane, and positioning the nose of the examiner at the same level as that of the patient. While asking him to keep his eyes on the examiner's nose, the latter performs quick movements of the patient's head to the right and to the left. In the case of peripheral lesion, during rotations toward the pathological side, the patient will lose for a moment the target (examiner's nose) and will bring the eyes back on the target at the end of rotation, through a recovery saccade directed toward the healthy side. Instead, if the labyrinth is intact, patient's eyes remain on the target, due to their counter-rotation with respect to the head's movement. Some authors<sup>10,11</sup> have suggested that the positivity of this test is indicative of a certain peripheral lesion, excluding a central involvement, but recently such statement has been doubted<sup>6,10</sup>.

In fact we need some clarifications about the HIT.

First, there could be a positive HIT also in a central vestibulopathy, such as in the infarct of the lateral bulb (Wallenberg's syndrome), because of the involvement of the medial vestibular nucleus<sup>12</sup>. However, in these cases there are generally other symptoms and/or signs that direct towards the correct diagnosis.

Then, in the infarct of anterior inferior cerebellar artery (AICA) territory, in the early phases there could be only the involvement of the labyrinth, with a positive HIT due to an initially only peripheral vestibulopathy. In these cases the observation of the patient for at least 24-48 hours since the onset of vestibular symptoms is what allows us to uncover a possible

evolution towards a central vestibulopathy. This applies to patients over the age of 65, with vascular risk factors, especially if they already had a stroke, even if the MRI is negative, and even more so if there is also a deafness, which would orient towards a vascular aetiology of the acute vestibular syndrome (AVS)<sup>13,21</sup>.

Finally, it is reported that even a floccular infarction can result in a positive HIT, due to the loss of cerebellar modulation of the vestibular-oculomotor reflex (VOR). In fact, the latter would be facilitated by the flocculus at high frequencies, so in presence of floccular infarction the VOR would be deficient at the HIT. However, the one reported in literature is just a case report concerning a patient who presented other findings not compatible with a peripheral vestibulopathy, and in which there were also some vascular risk factors.

The other important finding of bedside examination is the nystagmic observation<sup>10</sup>. In fact, we know that in case of a peripheral lesion nystagmus must be unidirectional, with fast phase directed towards the healthy side, and with increase of its intensity while looking towards the fast phase<sup>14,15</sup>. The presence of a vertical, torsional or multidirectional nystagmus should direct the examiner to a central topodiagnosis<sup>6</sup>. Pure vertical nystagmus refers to a brainstem (midbrain for up-beating and bulb for down-beating) or cerebellar (flocculus for down-beating) dysfunction. Pure torsional nystagmus can be found both in syringomyelia and syringobulbia, but also in mesencephalic lesions. Horizontal nystagmus must be considered of the central type if it is multidirectional, that is if it changes its direction, spontaneously, that is regardless of the position of the eyes or head (such as periodic alternating nystagmus), or as a result of changes in eyes (such as gaze-evoked nystagmus) or head position (such as apogeotropic bidirectional nystagmus in lateral side positions or apogeotropic tridirectional nystagmus in lateral side and Rose positions). The gaze-evoked nystagmus is certainly the easiest to find and the most immediate to detect, by simply asking the patient to look to the right and to the left: in presence of a spontaneous nystagmus in primary gaze position, we will observe a reversal of its direction when the patient look to the opposite side (for example, a right beating nystagmus that becomes a left beating nystagmus in left gaze or vice versa); in the absence of a spontaneous nystagmus in primary gaze position, we will observe the appearance of a nystagmus beating to the right on right gaze and to the left on left gaze. The gaze-evoked nystagmus refers to a dysfunction of the gaze holding neural integrator, in its bulbar and/or cerebellar components.

A third sign indicative of central vestibulopathy is the skew deviation. This is the vertical misalignment of the eyes that comes from an imbalance of the vestibular tone on the oculomotor system<sup>16</sup>, with particu-

lar involvement of the otolithic graviceptive pathways and consequent alteration of eyes position on the frontal plane. The skew deviation is often part of an ocular tilt reaction (OTR), the clinical triad characterized by vertical misalignment of the eyes, tilt of the head and ocular cyclotorsion. The presence of a skew deviation may be detected with the cover test: the examiner covers a patient's eye and observes what happens in the eye that remains uncovered, which lowers or raises if there is a skew deviation, while remains stationary if there is no a skew deviation; then the examiner covers this latter eye and similarly observes what happens in the other.

Even in the case of skew deviation some clarifications are needed.

In fact, although it is sometimes reported in patients with peripheral vestibulopathy<sup>17</sup>, the skew is typically present when there is a central involvement<sup>16</sup>. Actually, what changes is the extent of the vertical misalignment of the eyes, which is smaller in peripheral vestibulopathies and greater in central ones. What allows a differential diagnosis is only the cover test result, which usually is negative (that is, without corrective eye movements) in a peripheral AVS, while it is certainly positive in the central ones. But, what do we mean by "acute vertigo"? Certainly the AVS, lasting many hours with typical vagal involvement; this is most frequently of peripheral origin, due to the involvement of the labyrinth and/or the eighth cranial nerve; however, it may also consist in a "pseudo-vestibular neuritis", that looks similar to a vestibular neuritis, but is due to a cerebellar infarction, most frequently from an involvement of the medial branch of the posterior inferior cerebellar artery (m-PICA) or more rarely of the AICA. Another acute vertigo can be that of vestibular migraine, which can be considered a vestibular variant of migraine in which vertigo is an headache equivalent, or that of Ménière's disease, which however will also be accompanied by otologic symptoms. Another cause of vertigo that can be easily found in the emergency room is the Benign Paroxysmal Positional Vertigo (BPPV), which typically is positional and of short duration but often violent and with marked vagal symptomatology. Finally, we must not forget the "psychogenic dizziness", which is a phobic condition that makes the patient feel very unpleasant sensations in the absence of clinically objectified otoneurological findings.

Patients with these symptoms normally arrive in the emergency room; the emergency room physician has two possibilities:

1. to contact specialists who have a greater familiarity with vertigo, or
2. to acquire skills to manage the acute vertiginous patient. In the first case, the algorithm that is proposed by American authors is that of HINTS<sup>18</sup> (Head Impulse, Nystagmus, Test of Skew), intended for otoneurologists; in the second case, the protocol that we propose

is that of STANDING<sup>19</sup> (Spontaneous Nystagmus, Direction, head Impulse test, standiNG), which contemplates a learning period for the emergency physicians.

The purpose of this chapter is to describe these two types of protocols.

### **The HINTS protocol**

The HINTS is a three-step otoneurologic examination, which combines three bedside tests, namely HIT, the search for gaze-evoked nystagmus and cover test for the study of skew deviation. In fact, over the years several clinical tests have been evaluated in order to distinguish a peripheral from a central AVS, but none showed a sensitivity and specificity sufficient to allow the use of either test alone in the evaluation of acute vertiginous patients<sup>20</sup>. The idea of some American authors was to group the three main test that can reveal a central vestibulopathy, hence the HINTS acronym, to increase the sensitivity and specificity of each of them taken individually.

In the work of Kattah et al<sup>18</sup>, patients had an AVS (vertigo with rapid onset, nausea, vomiting, gait instability, with or without nystagmus). Specifically, the recruited patients had at least one risk factor for stroke (smoking, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, atrial fibrillation, eclampsia, coagulopathy, recent head trauma or previous stroke or myocardial infarction).

All the patients underwent the bedside study of HIT, nystagmic observation and evaluation of the presence or absence of skew deviation through the cover test; they were then subjected to MRI and to caloric tests in cases with suspected peripheral pathology.

The authors define the HINTS as “benign”, that is “favorable” (assuming a peripheral lesion) if the HIT is positive, there is no gaze-evoked nystagmus (the nystagmus is of the fixed direction type) and there is no skew deviation; the HINTS is instead “dangerous”, that is “hazardous” (pointing to a central lesion) if the HIT is negative, there is a gaze-evoked nystagmus (the nystagmus is of the changing direction type) and there is a skew deviation.

The application of this protocol induces the authors to establish that the HINTS is strongly discerning in front of an AVS. In fact, according to the authors, “benign” HINTS allows to rule out a stroke with greater safety than a negative diffusion-weighted MRI in the first 24-48 hours after symptom onset, with a specificity of 96%. By contrast, a “dangerous” HINTS allows to identify a central vestibulopathy with a sensitivity of 100%.



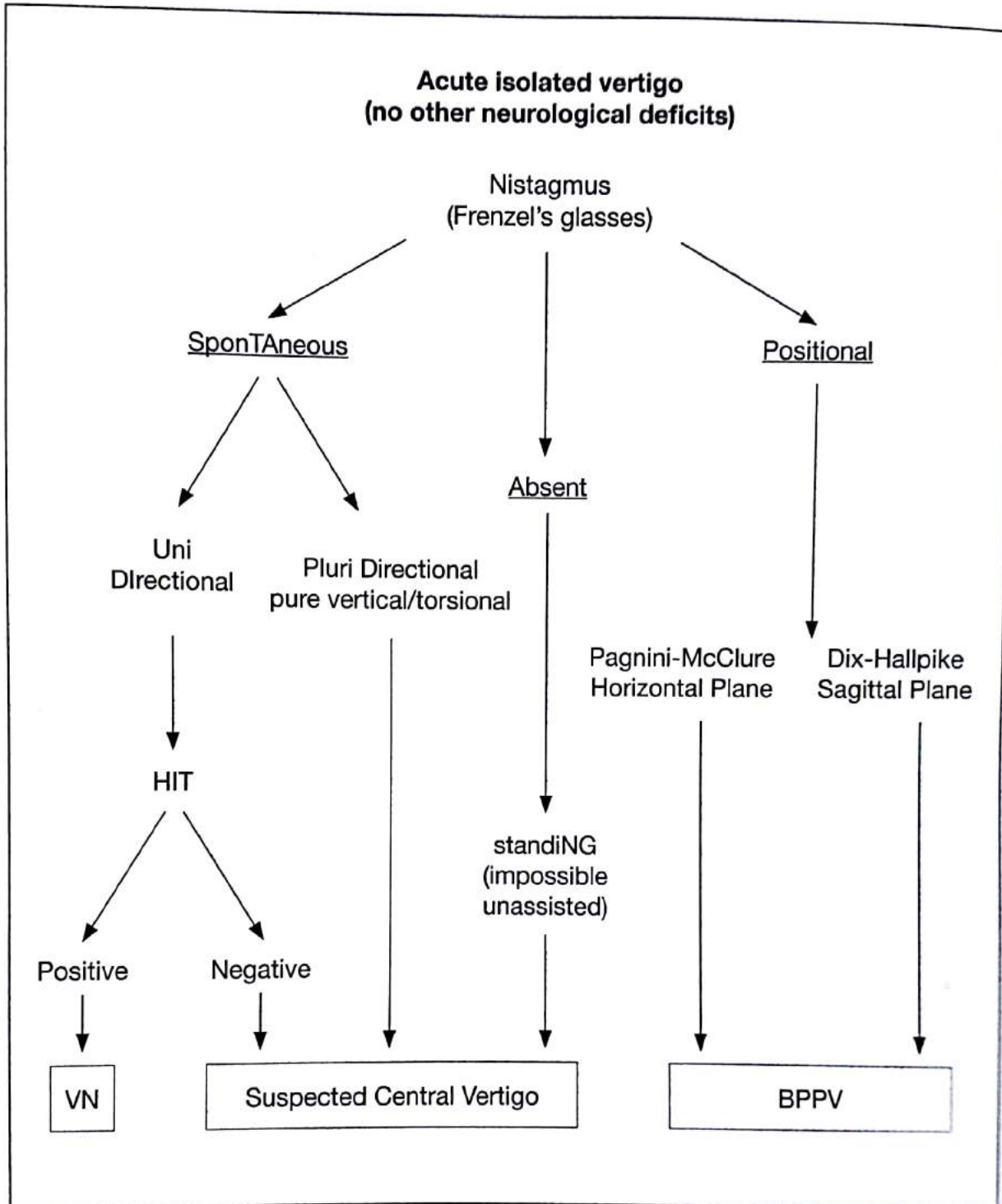
The authors point out that the three tests can be performed in just over one minute at the bedside, allowing time and cost saving.

Recently, the same authors have introduced a fourth step, namely the search of hearing loss, from which the term of HINTS "plus"<sup>21</sup>. For a long time it was thought that the presence of hearing loss was a sure sign of an only peripheral involvement, but the authors point out that in some cases the hearing loss can be a sign of AICA involvement with damage to the cochlear receptor. Therefore, the presence of hearing loss does not exclude a central involvement, but should rather alert physicians for a vascular etiology of AVS, so that for patients with vascular risk factors an observation for 24-48 hours from onset of vestibular symptoms is required, as the picture could evolve towards a brainstem and/or cerebellar involvement (in fact, AICA supplies blood, in addition to the labyrinth, also to the lateral pons, the middle cerebellar peduncle and the anterior inferior cerebellum, including the flocculus).

### The **STANDING** protocol

The **STANDING**<sup>19</sup> comes from a collaboration with emergency physicians, who have completed a training course conducted by an audiologist experienced in the evaluation of patients with vertigo, and which consists in five hours of frontal lecturing and practice sessions, inclusive of 15 guided assessments. It is a structured diagnostic algorithm, based on bedside signs described above and some maneuvers performed at the bedside, that we assembled in a logical manner in four sequential steps (flow chart 1).

First, the presence of nystagmus is assessed with Frenzel's glasses in supine position (the patient with acute vertigo usually arrives in the emergency room lying on a stretcher) after at least 5 minutes of rest. When no spontaneous nystagmus is present in supine position and in the main gaze positions, the presence of a positional nystagmus is assessed first by Pagnini-McClure manoeuvres and then by Dix-Hallpike positionings<sup>22</sup>. The presence of a positional nystagmus of the paroxysmal type is considered typical of BPPV. Instead, when spontaneous nystagmus is already present in supine position and it is persistent, the direction is examined: multidirectional nystagmus, such as bidirectional gaze-evoked nystagmus (i.e. right beating nystagmus present with gaze toward the right, and left beating nystagmus present with gaze toward the left side), and a pure vertical (up or down beating) or torsional nystagmus are considered signs of central vertigo. When the nystagmus is unidirectional (i.e. nystagmus beating on the same side independent of gaze direction and head posi-



**Flow chart 1:** Diagram of the STANDING approach. VN = Vestibular Neuritis; HIT = Head Impulse Test; BPPV = Benign Paroxysmal Positional Vertigo.

tion), the HIT is performed<sup>23</sup>. If there is a corrective “saccade” towards the healthy side, after a rapid rotation of the head towards the pathological side, the HIT is considered positive and indicates a peripheral AVS, instead a negative HIT indicates a properly functioning labyrinthine receptor and so it makes one suspect the presence of a central vertigo<sup>24</sup>.

Patients who show no spontaneous nor positional nystagmus are invited to stand up and get evaluated for their ability to maintain upright posture and for their gait. Should they not be able to maintain the upright position without support, the presence of a central vestibulopathy is suspected. The STANDING, performed at the bedside by emergency physicians, showed high reliability and high accuracy for detecting the presence of a central vestibulopathy in a population of unselected patients, who presented complaining of acute vertigo.

The reliability of the STANDING was verified by evaluating the reproducibility of the algorithm between two emergency physicians on a subgroup of 30 patients, using the Cohen test: the Cohen's kappa of the first (spontaneous versus positional nystagmus), second (unidirectional versus pluridirectional or pure vertical/torsional nystagmus), third (HIT) and fourth (standing) step was 0.86, 0.93, 0.73 and 0.78, respectively. The Cohen's kappa of the final result of the test (central versus non-central AVS) was 0.76. Also the inter-observer agreement between the evaluation carried out by means of STANDING by emergency physicians and the one carried out by the audiologist (considered the gold standard) was quite high, with a Cohen's kappa of 0.86 (and a concordance rate of 95.9%).

The diagnostic accuracy for central vestibulopathy of the STANDING was evaluated by calculating sensitivity, specificity, positive and negative predictive values with 95% confidence intervals (CI), yielding the following results: sensitivity of 100%, specificity of 94.3%, positive predictive value of 68.8% and negative predictive value of 100% (table 1).

Finally, to evaluate the potential clinical impact of the STANDING, we compared the neuroimaging test and hospitalisation rates among patients tested with the new algorithm and those of a control group assessed in

	Central vertigo Final diagnosis	Non-central vertigo Final diagnosis	Total
Central vertigo STANDING	11	5	16
Non-central vertigo STANDING	0	82	82
Total	11	87	98
Sensitivity: 100% (95% CI: 72.3%-100%)			
Specificity: 94.3% (95% CI: 90.7%-94.3%)			
Positive predictive value: 68.8% (95% CI: 49.7%-68.8%)			
Negative predictive value: 100% (95% CI: 96.3%-100%)			

Tab. 1: STANDING test characteristics.

the traditional way, using the Student's t-test and Fischer's exact test. The application of the STANDING test allowed a statistically significant reduction in the use of neuroimaging techniques and in admission rates compared with the control group (consisting in patients evaluated in the traditional way by the emergency physicians who had not participated in the training course): the percentage of imaging exams decreased from 71.1% to 31.6% ( $p < 0.001$ ); hospitalization rates decreased from 50.5% to 27.6% ( $p < 0.001$ ).

### Considerations

There are at least three important differences between our study and the one of Kattah et al<sup>18</sup>.

First, in our study we have included all patients with acute vertigo without overt neurological signs, thus an unselected population that included not only patients with acute vestibular syndrome, but also patients with other vestibulopathies. We believe that, in clinical practice, the most effective way to rule out a potentially life-threatening disease, such as a posterior cerebro-vascular pathology (that is, a brainstem and/or cerebellar stroke), is to "rule in" the most frequent and easily recognizable non-central specific disorders. Therefore, the STANDING algorithm provides the essential tools to recognize even the most common peripheral vestibular disorders, such as BPPV and vestibular neuritis and can provide support to emergency physicians in identifying the population of patients with central disease.

Second, we propose a diagnostic algorithm that includes nystagmus examination, performed by emergency physicians, while in the HINTS evaluation the bedside examination is performed by experts neuro-ophthalmologists. In patients presenting to the emergency room complaining for vertigo, nystagmus assessment is a key diagnostic feature, since the presence of specific types of nystagmus may be the only indicator of a potentially serious pathology, even if CT or MRI imaging are negative<sup>25</sup>. A previous study shows that physicians in emergency department (ED) are used to report in clinical charts the presence or absence of nystagmus for the majority of patients presenting with acute vertigo, but that they do not utilize this sign for diagnostic purposes<sup>26</sup>.

Third, we believe that also patients presenting without nystagmus, either spontaneous or positional, must be carefully assessed. In these cases, we could be facing a psychogenic dizziness, but it could also be a central vestibulopathy. In these patients it's right to evaluate the ability to maintain upright posture: patients with a central involvement, even in the

absence of nystagmus, may have an inability to stand without support, or even an inability just to sit (truncal ataxia).

In our study, the STANDING test proved itself as an instrument with high reliability and high accuracy in emergency physicians hands.

In an era in which efficiency and cost containments are most required, the STANDING test could be a quick and inexpensive method to reduce healthcare costs. In fact, the STANDING is associated with a significant reduction of neuroimaging and hospitalisation rates. To our knowledge, this is the first study showing the potential clinical impact of using a structured bedside diagnostic algorithm in vertiginous patients presenting to the ED. However, our data should be interpreted in the context of several limitations.

First, the study is limited to a single tertiary care referral centre with daily audiologist consultations, thus it is uncertain that STANDING would yield similar results in other settings. Second, our study lacks a strong gold standard (e.g. MR in all patients), thus the derived sensitivity, specificity and accuracy of the test may have been overestimated. Third, the study is not randomized, so the different CT and hospitalisation rates may not be accurate. Fourth, among central causes of vertigo we identified 40% of patients diagnosed with vertebro-basilar transient ischemic attack (TIA). Although National Institute of Neurological Disorders and Stroke criteria state that isolated vertigo should not be defined as TIAs, a recent study reports that in patients with definite vertebra-basilar stroke, isolated vertigo is the most common symptom preceding vertebra-basilar stroke<sup>27</sup>. Moreover, since patients with vertebro-basilar TIA were reported to have the same risk of subsequent stroke as those with carotid TIA<sup>23</sup>, it may be useful to have a practical clinical prediction algorithm to identify subgroups of patients at high-risk of vertebro-basilar stroke.

## **Conclusions**

Although our results should be interpreted with caution, in our unselected cohort the STANDING test appears to show high sensitivity and specificity to detect central vestibulopathy, with good reliability in the emergency setting. STANDING seems to be associated with a reduction of neuroimaging burden and hospital admission rates, thus may be a promising tool for the evaluation of acute vertigo. This data, largely exploratory, should be confirmed in a properly designed clinical trial. In this regard, a prospective study on the validation of STANDING through a long term follow-up is ongoing.

**Bibliografia/References**

1. Newman-Toker DE, Hsieh YH, Camargo CA Jr, et al. Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nationally representative sample. *Mayo Clin Proc* 2008;83:765-75.
2. Armato E, Ferri E, Pinzani A, et al. Cerebellar haemorrhage mimicking acute peripheral vestibulopathy: the role of the video head impulse test in differential diagnosis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2014;34:288-291.
3. Casani AP, Dallan I, Cerchiali N, et al. Cerebellar infarctions mimicking acute peripheral vertigo: how to avoid misdiagnosis? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148:475-81.
4. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369(9558):293-8.
5. Edlow JA, Newman-Toker DE, Savitz SI. Diagnosis and initial management of cerebellar infarction. *Lancet Neurol* 2008;7(10):951-64.
6. Newman-Toker DE, Kattah JC, Alvernia JE, Wang DZ. Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. *Neurology* 2008;70(24 Pt 2):2378-85.
7. Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D, Crozier S, Marro B, Samson Y, Rancurel G, Marsault C. False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(8):1434-40.
8. Marx JJ, Thoemke F, Mika-Gruettner A, Fitzek S, Vucurevic G, Urban PP, Stoeter P, Dieterich M, Hopf HC. Diffusion-weighted MRT in vertebro-basilar ischemia. Application, sensitivity, and prognostic value. *Nervenarzt* 2004;75(4):341-6.
9. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 1988;45(7):737-9.
10. Cnyrim CD, Newman-Toker D, Karch C, Brandt T, Strupp M. Bedside differentiation of vestibular neuritis from central "vestibular pseudoneuritis". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(4):458-60.
11. Halmagyi GM. Diagnosis and management of vertigo. *Clin Med* 2005;5(2):159-65.
12. Kim SH, Park SH, Kim HJ, Kim JS. Isolated central vestibular syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2015:80-89.
13. Lee H, Kim HJ, Koo JW, Kim JS. Progression of acute cochleovestibulopathy into anterior inferior cerebellar artery infarction. *J Neurol Sci* 2009;278:119-122.
14. Hotson JR, Baloh RW. Acute vestibular syndrome. *N Engl J Med* 1998;339(10):680-5.
15. Newman-Toker DE, Sharma P, Chowdhury M, Clemons TM, Zee DS, Ia Santina CC. Penlight Cover Test-A New Bedside Method to Unmask Nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009.
16. Brodsky MC, Donahue SP, Vaphiades M, Brandt T. Skew deviation revisited. *Surv Ophthalmol* 2006;51(2):105-28.
17. Halmagyi GM, Gresty MA, Gibson WP. Ocular tilt reaction with peripheral vestibular lesion. *Ann Neurol* 1979;6(1):80-3.

18. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, et al. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2009;40:3504-10.
19. Vanni S, et al. Can emergency physicians accurately and reliably assess acute vertigo in the emergency department? *Emerg Med Australas* 2015;126-31.
20. Tarnutzer AA, Berkowitz AL, Robinson KA, et al. Does my dizzy patient have a stroke? A systematic review of bedside diagnosis in acute vestibular syndrome. *CMAJ* 2011;183:571-92.
21. Newman-Toker D, Kerber K, Hsieh Y, et al. HINTS outperforms ABCD2 to screen for stroke in acute continuous vertigo and dizziness. *Acad Emerg Med* 2013;20:986-996.
22. Bhattacharyya N, Baugh RF, Orvidas L, et al. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:47-81.
23. Kerber KA. Vertigo and dizziness in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27:39-50.
24. Cheung CS, Mak PS, Manley KV, et al. Predictors of important neurological causes of dizziness among patients presenting to the emergency department. *Emerg Med J* 2010;27:517-21.
25. Grad A, Baloh RW. Vertigo of vascular origin. Clinical and electronystagmographic features in 84 cases. *Arch Neurol* 1989;46:281-4.
26. Kerber KA, Morgenstern LB, Meurer WJ, et al. Nystagmus assessments documented by emergency physicians in acute dizziness presentations: a target for decision support? *Acad Emerg Med* 2011;18:619-26.
27. Chen L, Lee W, Chambers BR, et al. Diagnostic accuracy of acute vestibular syndrome at the bedside in a stroke unit. *J Neurol* 2011;258:855-61.

**torgraf**

Finito di stampare nel mese di Aprile 2016  
presso lo stabilimento tipolitografico della **torgraf**  
S.P. 362 km. 15,300 - Zona Industriale - 73013 GALATINA (Lecce)  
Telefono +39 0836.561417 - Fax +39 0836.569901  
e-mail: [stampa@torgraf.it](mailto:stampa@torgraf.it)